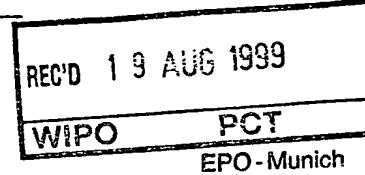


✓

GJAM

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND / 03159



01. Juli 1999

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Bescheinigung

EP99/3159

09/674877

Die Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH in Braunschweig/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung
und deren Verwendung"

am 8. Mai 1998 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole C 07 D, A 61 K und A 01 N der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 14. Juni 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Agurke

Aktenzeichen: 198 20 599.6



A 9161
06.90
11.98
DEUTSCHES PATENT- UND MARKENA

BOETERS & BAUER

PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT ATTORNEYS
EUROPEAN TRADEMARK ATTORNEYS

BEREITERANGER 15
D-81541 MÜNCHEN

PAe BOETERS & BAUER
BEREITERANGER 15, D-81541 MÜNCHEN

DIPL.-CHEM. DR. HANS D. BOETERS
DIPL.-ING. ROBERT BAUER
DIPL.-CHEM. DR. DIETMAR G. FORSTMAYER

TELEFON: (089) 65 00 86
TELEFAX: (089) 65 39 62
E-MAIL: patents@t-online.de

8. Mai 1998/pl

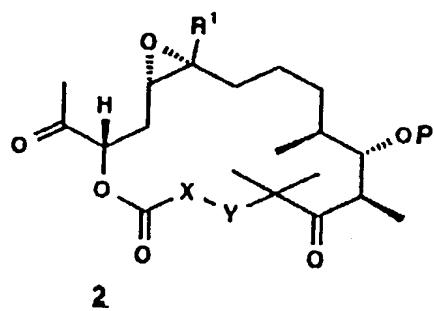
Unser Zeichen: 9554

Neue deutsche Patentanmeldung

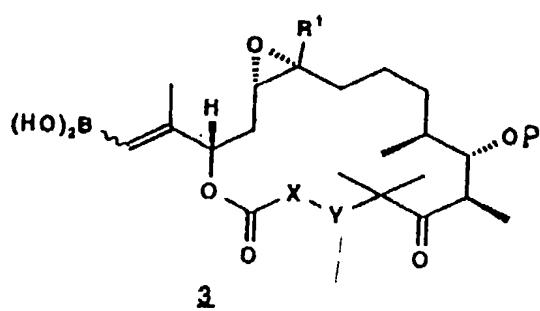
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH (GBF)

**Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren
Verwendung**

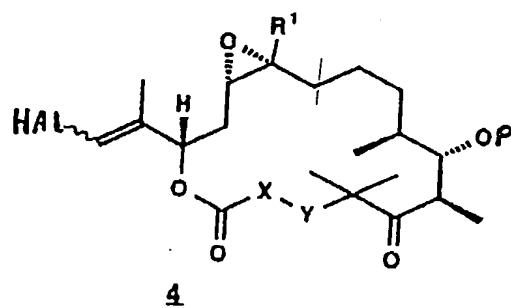
Die vorliegende Erfindung betrifft allgemein Epothilonderivate, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln und Pflanzenschutzmitteln. Insbesondere betrifft die Erfindung Epothilonderivate der nachfolgend dargestellten allgemeinen Formeln 2 bis 6 sowie deren Verwendung als Arzneimitteln und Pflanzenschutzmittel.



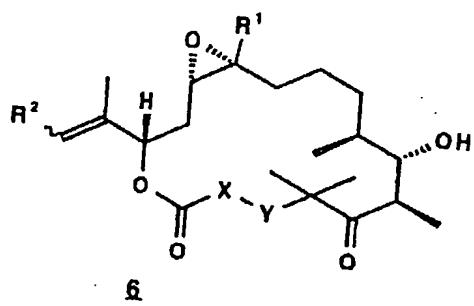
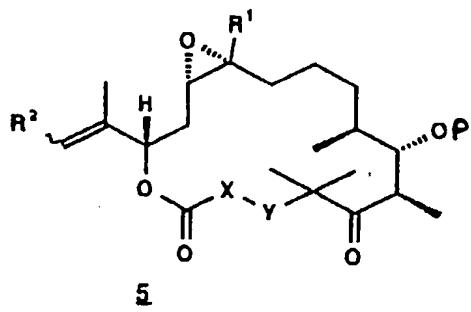
2



3



4



In den vorstehenden Formeln bedeutet:

R^1 = ein H-Atom oder eine C_1 - bis C_8 -Alkylgruppe, vorzugsweise eine C_1 - bis C_6 -Alkylgruppe, besonders bevorzugt eine C_1 - bis C_4 -Alkylgruppe, insbesondere eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe,

R^2 = ein monocyclischer Aromat, wie ein 5- oder 6-gliedriger Aromat (wie ein Phenylring) oder eine Vinylgruppe, die durch ein, zwei, drei, vier oder fünf, insbesondere ein oder zwei Halogenatome und/oder OR^4 - und/oder NR^5R^6 -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen in ortho- und/oder meta- und/oder para-Stellung substituiert sein können, worin R^4 , R^5 und R^6 unabhängig voneinander dieselbe Bedeutung wie R^1 haben, aber von R^1 unabhängig sind, oder

R^2 = ein monocyclischer 5- oder 6-gliedriger Heteraromat, der eines oder mehrere, insbesondere ein oder zwei O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann und/oder OR^4 - und/oder NR^5R^6 -Gruppen und/oder Alkyl- und/oder Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen als Substituenten aufweisen kann, worin R^4 , R^5 und R^6 wie vorstehend definiert sind. Insbesondere werden bei der Definition von R^2 C_1 - C_6 Alkyl-, bzw. C_2 - C_6 Alkenyl- und Alkinylgruppen, insbesondere C_1 - C_4 Alkyl-, bzw. C_2 - C_4 Alkenyl- und Alkinylgruppen bevorzugt. Als Alkylgruppen werden besonders Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Butylgruppen und als Heteroaromaten 6-gliedrige Heteroaromaten bevorzugt,

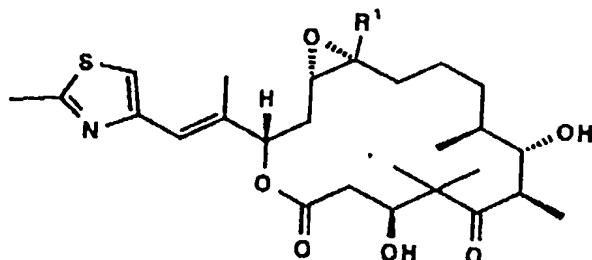
Hal = ein Halogenatom wie Br oder I,

X-Y = eine Gruppe der Formel $-CH_2CH-OP$ oder $-CH=CH-$, und

P = eine Schutzgruppe wie TMS.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie folgt hergestellt werden:

Verbindungen der Formel (2) können dadurch hergestellt werden, daß Verbindungen der Formel (1)



wie in der DE 195 42 986 beschrieben, umgesetzt werden, wobei die Reste wie vorstehend definiert sind. Insbesondere können dabei die folgenden Bedingungen (i), (iii) und gegebenenfalls (nach (i)) auch (ii) eingesetzt werden:

- (i) (a) O_3 in einem Lösungsmittel wie CH_2Cl_2 , und
 (b) reduktive Aufarbeitung, z.B. mit Me_2S ;
- (ii) (a) $(CH_3CO)_2O$, HCO_2H , NEt_3 , DMAP;
 (b) DBU; und
 (c) $MeOH$, NH_3 ; und
 Me_3SiCl , NEt_3 .

Verbindungen der Formel (3) sind dadurch zugänglich, daß eine Verbindung der Formel (2) mit einer Verbindung der Formel $HC[B(OR)_2]_3$, wie Tris(ethylendioxyboryl)methan, umgesetzt wird. Dabei kann R eine wie vorstehend definierte Alkyl- oder Alkenylgruppe sein.

Bei der Umsetzung kommt gegebenenfalls eine starke Base, wie eine C_1-C_4 -Alkyl-Li-Verbindung (wie Butyllithium) oder eine Di- C_1-C_4 -alkylamin-Li-Verbindung (wie eine Dimethylaminolithiumverbindung) zum Einsatz. Die Umsetzung wird in der Regel bei

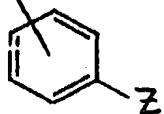
tiefen Temperaturen wie z.B. bei Temperaturen von weniger als von -30°C , vorzugsweise bei Temperaturen von weniger als -50°C , besonders bevorzugt bei Temperaturen von mindestens -78°C durchgeführt. Weitere Reaktionsbedingungen können D. Schummer, G. Höfle in *Tetrahedron* 1995, 51, 11219 entnommen werden.

Beispielsweise wird eine Verbindung der Formel (2) mit Tris(ethylendioxyboryl)methan und Butyllithium bei -78°C zu einer Verbindung der Formel (3) umgesetzt.

Aus einer Verbindung der Formel (3) kann durch Umsetzung mit N-Jod- oder N-Bromsuccinimid, gegebenenfalls in einem polaren Lösungsmittel, wie Acetonitril, eine Verbindung der Formel (4) hergestellt werden. Weitere Reaktionsbedingungen können der folgenden Literaturstelle entnommen werden: N.A. Petasis, I.A. Zavialor, *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 567.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (5) kann eine Verbindung der Formel (3) im Rahmen einer Suzuki-Kopplung mit einer Verbindung der Formel $\text{R}^2\text{-Z}$ umgesetzt werden, wobei R^2 die vorstehend angegebenen Bedeutungen hat und Z ein Halogenatom oder eine Gruppe der Formel $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}=\text{CHI}$, $-\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{CF}_3$ sein kann. Insbesondere kann die Gruppe $\text{R}^2\text{-Z}$ die folgenden Strukturen aufweisen:

O-, N-, C-Subst.



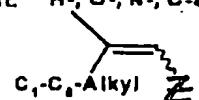
H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



H-, O-, N-, C-Subst.



worin A^1 O, S, N oder C-Atome darstellt und die Substituenten O-, N- und C- den vorstehend beschriebenen Gruppen OR^4- , NR^5R^6- , und Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinylgruppen entsprechen.